



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENT-SCHRIFT 133 235

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 133 235 (44) 20.12.78 Int. Cl.² 2 (51) C 07 D 243/38
(21) WP C 07 D / 201 412 (22) 10.10.77

(71) siehe (72)

(72) Rüger, Carla, Dr.; Röhnert, Helmut, Dr.; Bahr, Fritz, Dr.;
Carstens, Ernst, Dr., DD

(73) siehe (72)

(74) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Büro für Neuererwesen und
Schutzrechte, Patentgruppe, 8122 Radebeul,
Wilhelm-Pieck-Straße 35

(54) Verfahren zur Herstellung von in 11-Stellung basisch
substituierten 5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepinen

(57) In 11-Stellung basisch substituierte 5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepine der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man ein in 8-Stellung gegebenenfalls durch Chlor substituiertes 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on der Formel II mit Trimethylchlorsilan oder Hexamethylsilazan, gegebenenfalls in Gegenwart von Imidazol oder Methylimidazol als Katalysatoren, und gegebenenfalls in Gegenwart von säurebindenden Mitteln wie tertiären organischen Basen, zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin, in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel, zum Beispiel Chloroform, Chlorbenzol oder Toluol, zu einem 10,11-Dihydro-5-trimethylsilyl-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-on der Formel III umsetzt, dieses dann mit POCl_3 oder PCl_5 zu dem entsprechenden Imidchlorid der Formel IV umsetzt, dieses anschließend mit einem primären oder sekundären Amin zu den in 11-Stellung basisch substituierten 5-Trimethylsilyl-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinen der Formel VI umsetzt und anschließend durch Zugabe von verdünnter Ammoniaklösung zu Verbindungen der Formel I hydrolysiert.



(688) Ag 141/133-77 5.

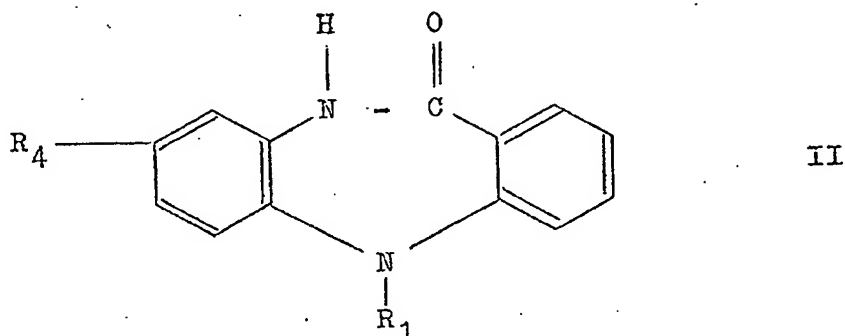
15 Seiten

A/E/P 28EO

durch Halogenatome, Hydroxygruppen, 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die auch gemeinsam einen Ring bilden können, der die Heteroatome O oder N enthalten kann, wobei das Stickstoffatom selbst Wasserstoff, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxygruppe tragen kann, bedeuten. Die Verbindungen sind Psychopharmaka mit neuroleptischer und antipsychotischer Wirkung ohne extrapyrimidale Nebenwirkungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Herstellung von in 11-Stellung basisch substituierten 5H-Dibenzo[*b,e*]1,4-diazepinen sind verschiedene Wege beschrieben worden. Zum Beispiel können 5H-Dibenzo[*b,e*]1,4-diazepine der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_4 die oben genannte Bedeutung besitzen und deren Herstellung durch thermische Cyclisierung entsprechend substituierter 2-(2-Aminophenyl)-aminobenzoessäuren erfolgt, mit einem Halogenierungsmittel, wie POCl_3 oder PCl_5 zu Imidhalogeniden umgesetzt werden, die dann mit einem primären oder sekundären Amin

26.JAN 1978 * 690535

der allgemeinen Formel HNR_2R_3 zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden (DT-AS 1 280 879). Diese Aminierung verläuft über die Zwischenstufe eines Nitrilium- bzw. Imonium-Kations.

Bei einer solchen Verfahrensweise werden bei den in 5-Stellung unsubstituierten Lactamen ($\text{R}_1=\text{H}$) niedrige Ausbeuten und stark verunreinigte Produkte erhalten.

Es ist auch bekannt, die Ausgangslactame der allgemeinen Formel II mit einem Metallaminkomplex zu in 11-Stellung basisch substituierten 5H-Dibenzo[b,e]1,4-diazepinen umzusetzen (DDR-Patente Nr. 105614 und 110498).

Weiterhin wurde in der BRD-OLS Nr. 1 470 416 die Herstellung von Verbindungen der Formel I aus solchen Lactamen der Formel II beschrieben, in denen R_1 eine abspaltbare Gruppe, z. B. eine Acetyl-, Benzoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ist, die anschließend in einem gesonderten Verfahrensschritt abgespalten werden muß. Dadurch soll die Bildung von Nebenprodukten bei der Umsetzung des entsprechenden Lactams mit POCl_3 bzw. PCl_5 ausgeschlossen werden.

Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß für die einzelnen Reaktionsstufen völlig verschiedene Reaktionsmedien erforderlich sind und daß diese zusätzlichen Syntheseschritte für die Einführung und Abspaltung der Schutzgruppen und die Isolierung der jeweiligen Zwischenprodukte zu niedrigen Endausbeuten führen.

26. JAN 1978 * 690 535

Zum Beispiel kann 8-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo-
[b,e]7[1,4]diazepin-11-on in Essigsäureanhydrid unter
Zusatz von katalytischen Mengen ZnCl_2 zum 5-Acetyl-8-
chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e7[1,4]diazepin-11-on
mit einer Ausbeute von 83 % umgesetzt werden. Nach der
Isolierung erfolgt die weitere Reaktion mit POCl_3 bzw.
 PCl_5 in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel z. B.
Chloroform zu 5-Acetyl-8-chlor-11-(4-methyl-1-piperaziny1)-
5H-dibenzo[b,e7[1,4]diazepin in 68,8%iger Ausbeute.
Die Abspaltung der Acetylschutzgruppe mittels KOH
(3-fache Menge bezogen auf zu spaltendes Produkt)
n-Butanol ergab 75,5 % 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperaziny1)-
5H-dibenzo[b,e7[1,4]diazepin.

Die Gesamtausbeute bezogen auf 8-Chlor-10,11-dihydro-
5H-dibenzo[b,e7[1,4]diazepin-11-on beträgt hier nur
43,1 %. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist,
daß die Möglichkeiten der Reaktionsbedingungen bei der
Abspaltung stark eingeschränkt sind, da sowohl starkes
Alkali als auch starke Säuren zur Spaltung der gebildeten
Amidinstruktur führen.

Ziel der Erfindung

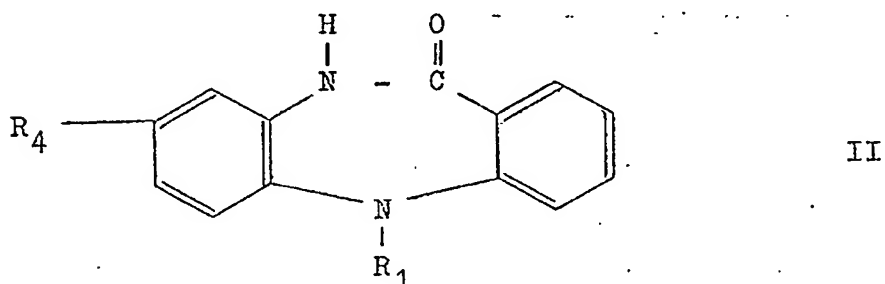
Die vorliegende Erfindung ermöglicht bei der Herstellung
der Verbindungen der Formel I eine Ausbeutesteigerung
von 43,1 auf 63,5 % bis 71,1 % gegenüber dem Verfahren,
wo der Acetylrest als Schutzgruppe verwendet wird. Ein
weiterer Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, daß
ohne Isolierung von geschützten Zwischenprodukten alle
Reaktionsschritte in ein und demselben Lösungsmittel
vorgenommen werden können.

26. JAN 1978 * 690 535

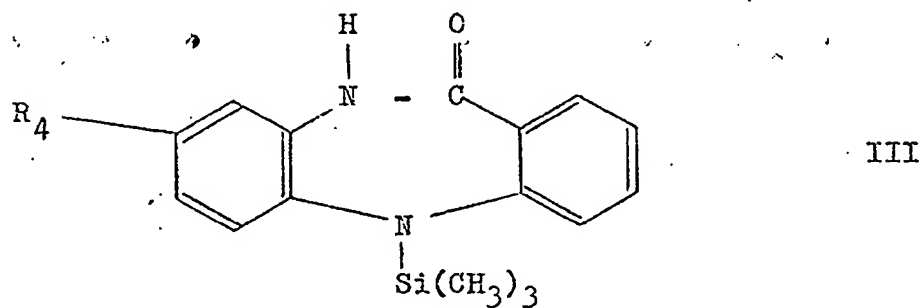
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen der allgemeinen Formel I mit besseren Ausbeuten bei gleichzeitiger Vermeidung der Bildung von Nebenprodukten herzustellen.

Entsprechend der Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel

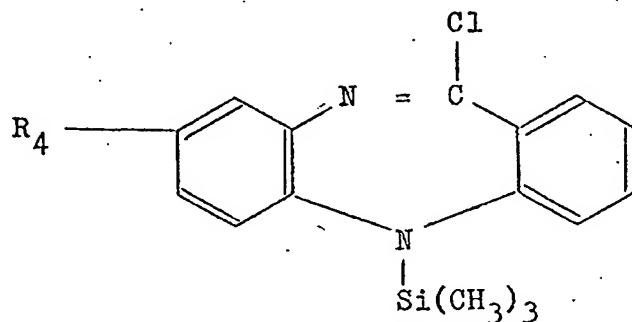


in der R_1 ein Wasserstoffatom und R_4 ein Wasserstoffatom oder Chlor bedeuten, mit Trimethylchlorsilan oder Hexamethyldisilazan, gegebenenfalls in Gegenwart von Imidazol oder Methylimidazol als Katalysatoren, und gegebenenfalls in Gegenwart von säurebindenden Mitteln wie tertiären organischen Basen, z. B. Triäthylamin oder Pyridin, in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel, zum Beispiel Chloroform, Chlorbenzol oder Toluol zu Verbindungen der allgemeinen Formel



26 JAN 1978 * 690535

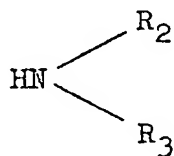
in der R_4 die oben genannte Bedeutung besitzt, umgesetzt, die man dann mit $POCl_3$ oder PCl_5 zu Imidchloriden der allgemeinen Formel



IV

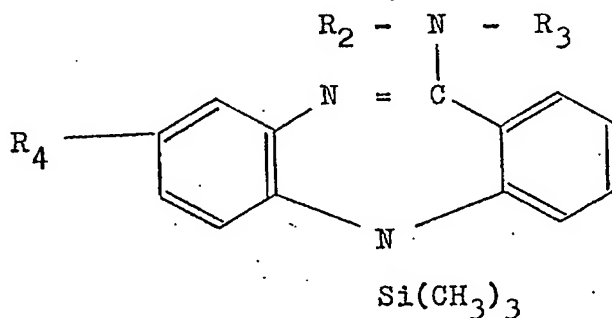
umsetzt, in welcher R_4 die oben genannte Bedeutung besitzt.

Die erhaltenen Imidchloride werden anschließend mit einem Amin der allgemeinen Formel



V

worin R_2 und R_3 die oben genannte Bedeutung besitzen, zu 5-Trimethylsilyl-5H-dibenzo[b,e]7[1,4]diazepinen der allgemeinen Formel



VI

26 JAN 1978 * 690535

in der die Reste R_2 bis R_4 die oben genannte Bedeutung besitzen, umgesetzt und anschließend durch Zugabe von verdünnter Ammoniaklösung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert.

Die Reaktionen können ohne Isolierung von Zwischenprodukten in dem gleichen Lösungsmittel durchgeführt werden. Im Falle der Verwendung von Hexamethyldisilazan zur Einführung der Trimethylsilylgruppe kann vorteilhaft auch ohne Verwendung eines Katalysators gearbeitet werden.

26. JAN 1978 * 690535

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

9,8 g (40 mMol) 8-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b,e*]-[1,4]diazepin-11-on, 4,8 g (45,6 mMol) Trimethylchlorosilan und 0,3 g (4 mMol) Imidazol werden in 100 ml trockenem Chloroform 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 16,7 g (80 mMol) PCl_5 in 100 ml Chloroform zu, rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und setzt langsam 48 g (480 mMol) N-Methylpiperazin zu, wobei das Reaktionsgemisch zum Sieden kommt. Man rührt nochmals 4 Stunden am Rückfluß. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch werden 120 ml 1:1 verdünnte Ammoniaklösung zugegeben. Man rührt 0,5 Stunden bei Raumtemperatur, trennt die ammoniakalische Phase ab und schüttelt die chloroformische Phase dreimal mit 60 ml Wasser und zweimal mit 60 ml 10%iger Salzsäure aus. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden 1 Stunde mit CFO-Kohle gerührt, klar gesaugt und das Filtrat mit 200 ml Chloroform unterschichtet. Dann tropft man unter schnellem Rühren konzentrierte Ammoniaklösung zu bis in der überstehenden wässrigen Phase ein pH-Wert von ca. 10 erreicht ist. Die Chloroformphase wird abgetrennt, dreimal mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zum öligen Rückstand gibt man 12 ml Isopropanol, erhitzt kurz auf dem Dampfbad und läßt auskristallisieren. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit wenig Isopropanol gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet.

Die Umkristallisation aus Toluol mit CFO-Kohle ergibt 8,6 g 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo[*b,e*]-[1,4]diazepin mit einem Schmelzpunkt von 182 - 183,5 °C, was einer Ausbeute von 65,8 % der Theorie entspricht.

26.JAN.1978*690535

Beispiel 2

9,8 g (40 mMol) 8-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b*,*e*7-
[1,4]diazepin-11-on, 4,8 g (45,6 mMol) Trimethylchlor-
silan, 0,3 g (4 mMol) Methylimidazol, 16,7 g (80 mMol)
PCl₅ und 48 g (480 mMol) N-Methylpiperazin werden in
Chloroform nach Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet.
Man erhält 9,3 g 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-
5H-dibenzo[*b*,*e*7-
[1,4]diazepin mit einem Schmelzpunkt
von 182 - 184 °C, was einer Ausbeute von 71,1 % der
Theorie entspricht.

Beispiel 3

9,8 g (40 mMol) 8-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b*,*e*7-
[1,4]diazepin-11-on und 3,5 g (22,8 mMol) Hexamethyl-
disilazan werden in 100 ml trockenem Chloroform 8 Stun-
den am Rückfluß gekocht. Die weitere Umsetzung mit PCl₅
und N-Methylpiperazin und Aufarbeitung erfolgt nach Bei-
spiel 1. Man erhält 8,3 g (63,5 % der Theorie) 8-Chlor-
11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[*b*,*e*7-
[1,4]diazepin mit einem Schmelzpunkt von 182 - 184 °C.

Beispiel 4

4,2 g (20 mMol) 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*b*,*e*7-
[1,4]diazepin-11-on, 2,41 g (22,8 mMol) Trimethylchlorsilan
und 0,15 g (2 mMol) Imidazol werden in 100 ml Chloroform
8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt
man 6,26 g (30 mMol) PCl₅ in 100 ml Chloroform zu,
rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und gibt 18 g
(180 mMol) N-Methylpiperazin zu. Man rührt dann nochmals

26 JAN 1978 * 690535

4 Stunden am Rückfluß. Zum erkalteten Reaktionsgemisch werden 60 ml 1:1 verdünnte Ammoniaklösung zugetropft und 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man trennt die ammoniakalische Phase ab und schüttelt die chloroformische Phase dreimal mit 30 ml Wasser und zweimal mit 30 ml 10%iger Salzsäure aus. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden 1 Stunde mit CFO-Kohle gerührt, klargesaugt und das Filtrat mit 100 ml Chloroform unterschichtet. Dann tropft man unter schnellem Rühren soviel konzentrierte Ammoniaklösung zu bis in der überstehenden wässrigen Phase ein pH-Wert von 10 erreicht ist. Die Chloroformphase wird abgetrennt, dreimal mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zum öligen Rückstand gibt man 10 ml Isopropanol, kocht kurz auf dem Dampfbad auf und läßt auskristallisieren. Man erhält 4 g (68,4 % der Theorie) 11-(4-Methyl-1-piperaziny1)-5H-dibenzo[b,e]1,4-diazepin. Der Schmelzpunkt beträgt 183 - 185 °C.

Beispiel 5

4,2 g (20 mMol) 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e]1,4-diazepin-11-on, 2,41 g (22,8 mMol) Trimethylchlorsilan, 0,15 g (2 mMol) Imidazol, 8,34 g (40 mMol) PCl_5 und 20,9 g (240 mMol) Morpholin werden nach Beispiel 3 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der Umkristallisation aus Isopropanol erhält man 2,6 g 11-Morpholyl-5H-dibenzo[b,e]1,4-diazepin mit einem Schmelzpunkt von 200 - 202 °C, was einer Ausbeute von 64,6 % der Theorie entspricht.

26.JAN 1978 * 690535

Beispiel 6

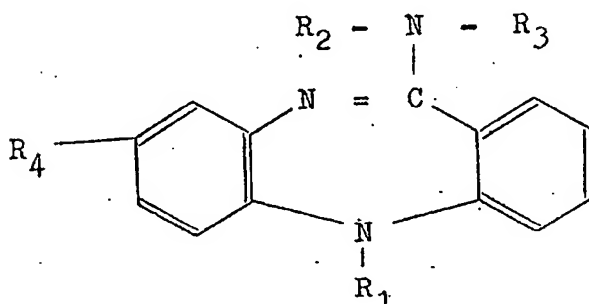
4,2 g (20 mMol) 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*b*,*e*]1,4-diazepin-11-on, 2,41 g (22,8 mMol) Trimethylchlorsilan, 0,15 g (2 mMol) Imidazol, 8,34 g (40 mMol) PCl₅ und 31,3 g (240 mMol) 1- β -Hydroxy-äthylpiperazin werden nach Beispiel 3 umgesetzt und aufgearbeitet.

Man erhält 4,1 g (63,7 % der Theorie) 11-(4- β -Hydroxy-äthyl-piperazinyl)-5H-dibenzo[*b*,*e*]1,4-diazepin mit einem Schmelzpunkt von 180 - 183 °C.

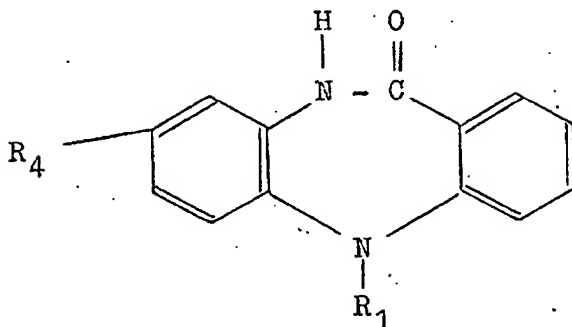
26.JAN 1978 * 690535

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von in 11-Stellung basisch substituierten 5H-Dibenzo[*b,e*]1,4-diazepinen der allgemeinen Formel

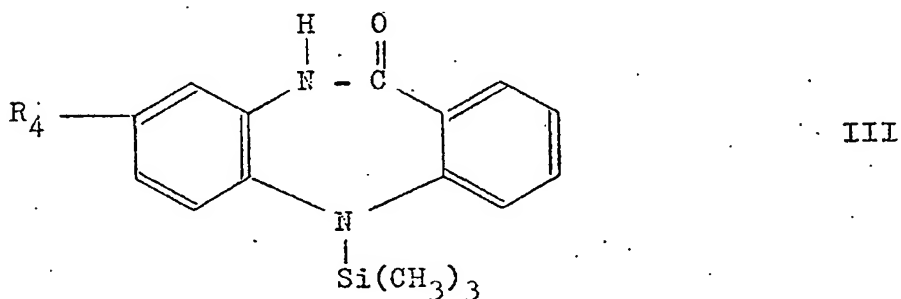


worin R_1 Wasserstoff und R_4 Wasserstoff oder Chlor bedeuten und R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Aryl- oder Aralkylgruppen, die gegebenenfalls durch Halogenatome, Hydroxygruppen, 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die auch gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der auch zusätzlich die Heteroatome O oder N enthalten kann, wobei dieses Stickstoffatom selbst Wasserstoff, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxygruppe tragen kann, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

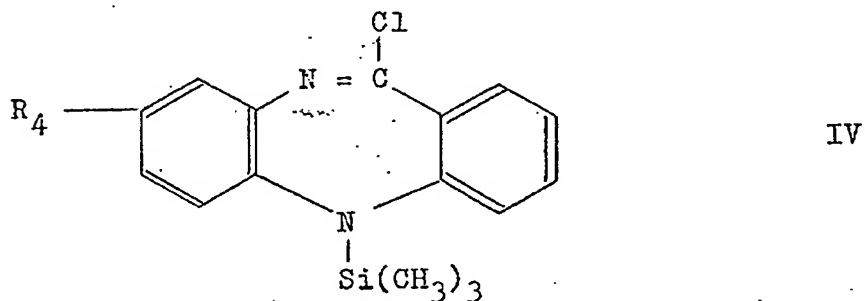


26. JAN 1978 * 690533

in der R_1 ein Wasserstoffatom und R_4 ein Wasserstoffatom oder Chlor bedeuten, mit Trimethylchlorsilan oder Hexamethylsilazan, gegebenenfalls in Gegenwart von Imidazol oder Methylimidazol als Katalysatoren, und gegebenenfalls in Gegenwart von säurebindenden Mitteln wie tertiären organischen Basen, zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin, in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel, zum Beispiel Chloroform, Chlorbenzol oder Toluol, zu Verbindungen der allgemeinen Formel

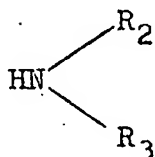


umsetzt, in der R_4 die oben genannte Bedeutung besitzt, die dann mit POCl_3 oder PCl_5 zu einem Imidchlorid der allgemeinen Formel



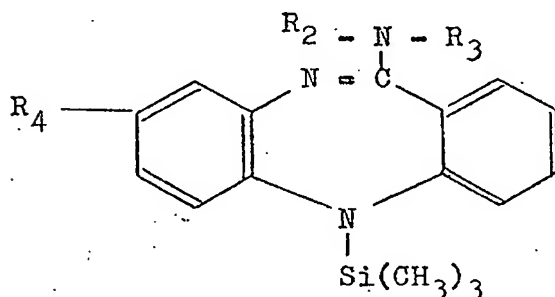
26. JAN 1978 * 690 535

umgesetzt werden, in welcher R_4 die oben genannte Bedeutung besitzt, die anschließend mit einem Amin der allgemeinen Formel



V

worin R_2 und R_3 die oben genannte Bedeutung besitzen, zu 5-Trimethylsilyl-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinen der allgemeinen Formel



VI

in, der die Reste R_2 bis R_4 die oben genannte Bedeutung besitzen, umgesetzt werden, und die anschließend durch Zugabe von verdünnter Ammoniaklösung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Hexamethyldisilazan in Abwesenheit eines Katalysators gearbeitet wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß ohne Isolierung von Zwischenprodukten gearbeitet wird.

26. JAN 1978 * 690335